·论著·

华法林抗凝治疗稳定性评价新探索：基于改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分

周启保，罗潇*，陈玲，何华斌，袁明清

332000 江西省九江市第一人民医院心血管内科
*通信作者：罗潇，主治医师；E-mail：luoxiaoyis120@163.com

【摘要】 **背景** 目前关于华法林抗凝治疗稳定性的研究尚较少见，现有主要评估方法为 SAMe-TT2R2 积分，但该积分具有较为明显的局限性且不适用于非白人种群，前期研究显示血小板分布宽度以及左房内径与 TTR 的达标具有密切关系，是否可将二者纳入现有的积分体系并加以改良运用值得临床深思。**目的** 探索改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分对华法林抗凝治疗稳定性常用国际标准化比值（INR）在治疗目标范围内的时间百分比（TTR）达标的预测价值，以期为改进现有华法林抗凝治疗稳定性的评价方案提供方法学参考。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 6 月就诊于九江市第一人民医院的 164 例使用华法林抗凝治疗的持续性非瓣膜性心房颤动患者作为研究对象。根据 TTR 评价界值（65%）将 TTR ≥ 65% 定义为达标，即华法林抗凝治疗稳定性为高质量抗凝；将 TTR<65% 定义为未达标，即华法林抗凝治疗稳定性为非高质量抗凝。同时根据上述标准将患者分为两组：TTR 达标组（TTR ≥ 65%，46 例）和 TTR 未达标组（TTR<65%，118 例）。改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分保留了既往 SAMe-TT2R2 积分中性别、年龄、合并疾病、合并用药这 4 项参数，并尝试将的种族、吸烟这 2 项参数删除，代替以“血小板分布宽度（PDW）升高”和“左心房内径（LAD）增大”并分别积分为 2 分；收集并比较两组患者的上述参数。采用二元 Logistic 回归分析探讨华法林抗凝治疗稳定性 TTR 达标的影响因素；分别绘制 SAMe-TT2R2 积分、改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分评价华法林抗凝治疗稳定性 TTR 达标的受试者工作特征（ROC）曲线。**结果** 单因素分析结果显示，两组患者年龄、合并心力衰竭、合并高脂血症、吸烟、PDW 升高、LAD 增大比较，差异有统计学意义（P<0.05）。二元 Logistic 回归分析结果显示，年龄（OR=0.882，95%CI=0.812~0.958，P=0.003）、PDW 升高（OR=0.443，95%CI=0.282~0.697，P<0.001）、LAD 增大（OR=0.031，95%CI=0.001~0.853，P=0.040）是华法林抗凝治疗稳定性 TTR 达标的影响因素。SAMe-TT2R2 积分不同分值组 TTR、TTR 达标率比较，差异有统计学意义（P<0.05）；其中积分 6、7 分组 TTR 高于积分 2、3、4、5 分组（P<0.05）；积分 7 分组 TTR 达标率高于积分 2、3、4、5、6 分组（P<0.05）。改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分不同分值组 TTR、TTR 达标率比较，差异有统计学意义（P<0.05）；其中积分 3、4、5、6、7 分组 TTR 低于积分 0、1、2 分组（P<0.05）；积分 2 分组 TTR 达标率高于积分 0、1、3、4、5、6、7 分组（P<0.05）。ROC 曲线结果显示，SAMe-TT2R2 积分评价华法林抗凝治疗稳定性 TTR 达标的 ROC 曲线下面积（AUC）为 0.803（95%CI=0.737~0.868），最佳截断值为 5.5 分，灵敏度为 1，特异度为 0.508；改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分评价华法林抗凝治疗稳定性 TTR 达标的 AUC 为 0.814（95%CI=0.751~0.877），最佳截断值为 2.5 分，灵敏度为 1，特异度为 0.576。**结论** 年龄、PDW 升高、LAD 增大是华法林抗凝治疗稳定性 TTR 达标的影响因素。SAMe-TT2R2 积分评价华法林抗凝治疗稳定性存在较多的局限性，改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分评价华法林抗凝治疗稳定性具有较好的临床应用价值。

【关键词】 抗凝药；华法林；心房颤动；改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分；SAMe-TT2R2 积分；治疗目标范围内的时间百分比

【中图分类号】 R 973.2　【文献标识码】 A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0750

A New Exploration for Evaluating the Stability of Warfarin Anticoagulation Therapy：Based on Modified SAMe-T-PDW2-LAD2 Score

基金项目：2022 年江西省卫健委科技计划项目（202211818）

引用本文：周启保，罗潇，陈玲，等. 心房颤动患者华法林抗凝治疗稳定性评价新探索：基于改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0750.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

ZHOU Q B，LUO X，CHEN L，et al. A new exploration on stability evaluation of warfarin anticoagulant therapy：based on modified SAMe-T-PDW2-LAD2 score［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.



ZHOU Qibao，LUO Xiao，CHEN Ling，HE Huabin，YUAN Mingqing*
Department of Cardiovascular Medicine，Jiujiang NO.1 People's Hospital，Jiujiang 332000，China
Corresponding author：LUO Xiao，Attending physician；E-mail：luoxiaoyis120@163.com.

【Abstract】 **Background** At present，there are few studies on the stability of warfarin anticoagulation therapy. The main evaluation method is SAMe-TT2R2 score，but it has obvious limitations and is not applicable to non-white population. Previous studies have shown that platelet distribution width and left atrial diameter are closely related to TTR. Whether they can be incorporated into the existing scoring system and improved is worthy of clinical reflection. **Objective** To explore the predictive value of modified SAMe-T-PDW2-LAD2 score for the percentage of time within therapeutic range（TTR）of common international normalized ratio（INR）for the stability of warfarin anticoagulation therapy. **Methods** A total of 164 patients with persistent nonvalvular atrial fibrillation who were treated with warfarin anticoagulation in Jiujiang First People's Hospital from January 2021 to June 2023 were selected as the research objects. TTR ≥ 65% was defined as high quality anticoagulation. TTR<65% was defined as substandard，that is，the stability of warfarin anticoagulation therapy was not high-quality. According to the above criteria，the patients were divided into two groups：TTR ≥ 65% group（TTR ≥ 65%，46 cases）and TTR<65% group（TTR<65%，118 cases）. The modified SAMe-T-PDW2-LAD2 score retained the four parameters of gender，age，comorbidities and combined medication in the previous SAMe-TT2R2 score，and the two parameters of race and smoking were deleted. " Increased platelet distribution width（PDW） " and " increased left atrial diameter（LAD） " were replaced by 2 points respectively. The above parameters were collected and compared between the two groups. Binary Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of stable TTR target in warfarin anticoagulation therapy. Receiver operating characteristic（ROC）curves of SAMe-TT2R2 score and modified SAMe-T-PDW2-LAD2 score were plotted to evaluate the TTR target stability of warfarin anticoagulation therapy. Results Single factor analysis showed that there were significant differences in age，combined with heart failure，combined with hyperlipidemia，smoking，increased PDW and increased LAD between the two groups（P<0.05）. Binary Logistic regression analysis showed that age（OR=0.882，95%CI=0.812-0.958，P=0.003），increased PDW（OR=0.443，95%CI=0.282-0.697，P<0.001），and increased LAD （OR=0.031，95%CI=0.001-0.853，P=0.040）were the influencing factors of achieving stable TTR target on warfarin anticoagulation therapy. There were significant differences in TTR and TTR reaching the target rate between groups with different scores of SAMe-TT2R2 score（P<0.05）. The TTR of scores 6 and 7 groups was higher than that of scores 2，3，4 and 5 groups（P<0.05）. The TTR target rate in the score 7 group was higher than that in the score 2，3，4，5，and 6 groups（P<0.05）. There were significant differences in TTR and TTR reaching the target rate among different score groups of modified SAMe-T-PDW2-LAD2 score（P<0.05）. The TTR of scores 3，4，5，6，and 7 groups was lower than that of scores 0，1，and 2 groups（P<0.05）. The TTR target rate in the integral 2 group was higher than that in the integral 0，1，3，4，5，6，and 7 groups（P<0.05）. ROC curve results showed that the area under the ROC curve（AUC）of SAMe-TT2R2 score for evaluating the stability of warfarin anticoagulation therapy TTR target was 0.803（95%CI=0.737-0.868），the best cut-off value was 5.5，the sensitivity was 1， and the specificity was 0.508. The AUC of modified SAMe-T-PDW2-LAD2 score was 0.814（95%CI=0.751-0.877），the best cut-off value was 2.5，the sensitivity was 1，and the specificity was 0.576. **Conclusion** Age，increased PDW and increased LAD are the influencing factors of achieving stable TTR target in warfarin anticoagulation therapy. There are many limitations of SAMe-TT2R2 score in evaluating the stability of warfarin anticoagulation therapy. The modified SAMe-T-PDW2-LAD2 score has better clinical application value in evaluating the stability of warfarin anticoagulation therapy.

【Key words】 Anticoagulants；Warfarin；Atrial fibrillation；Modified SAMe-T-PDW2-LAD2 score；SAMe-TT2R2 score；Time within therapeutic range

华法林作为心房颤动患者卒中预防的基石药物可使卒中风险降低约64%，指南推荐从抗凝强度和稳定性两方面对其效益进行评估，对于抗凝强度控制范围的研究已然十分成熟，华法林抗凝治疗的稳定性常用国际标准化比值（international normalized ratio，INR）在治疗目标范围内的时间百分比（time within therapeutic range，TTR）表示，但关于TTR的评估目前世界范围内仍处于起步阶段[1]。《心房颤动：目前的认识和治疗的建议-2018》[2]（以下简称2018版指南）推荐使用性别（sex female，S）、年龄（age，A）、合并疾病（medical history，Me）、合并用药（treatment，T）、吸烟（tobacco use，T）、种族（race，R）（SAMe-TT2R2）积分体系对TTR进行评估并将65%作为高质量抗凝的诊断界值，而《心房颤动：目前的认识和治疗建议（2021）》[3]（以下简称2021版指南）以及2023版《心房颤动诊断和治疗中国指南》[4]（以下简称2023版指南）中均将

诊断界值提升到了 70%，且后两部指南中均删除了关于 SAMe-TT2R2 积分的内容。由于现有 SAMe-TT2R2 积分是基于白人种族得出的研究结论，且该积分体系中对于“近 2 年内吸烟”的定义过于宽泛，其有效性和准确性受到了众多学者的质疑[5-6]，因此提出一个能够用于其他种族人群且能够良好预判 TTR 的改良积分体系迫在眉睫。目前诸多学者提及左心房内径（left atrial diameter，LAD）可以作为反映心房颤动患者病情进展以及抗凝有效性的参考指标[7-8]；而本研究团队在既往研究中发现血小板分布宽度（platelet distribution width，PDW）与 TTR 的管理密切相关[9]。是否可将上述指标用于 TTR 评估方案的改良管理当中值得深思。基于本研究尝试将 PDW 以及 LAD 纳入现有的 SAMe-TT2R2 积分中并尝试设计一种改良版本的 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分，以期为完善 TTR 的临床管理提供方法学层面的参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月—2023 年 6 月就诊于九江市第一人民医院并诊断为持续性非瓣膜性心房颤动且服用华法林抗凝治疗的患者作为研究对象。纳入标准：（1）符合 2018 年中国心房颤动指南中对于持续性非瓣膜性心房颤动诊断的定义[2]；（2）随访过程中坚持服用华法林；（3）随访周期大于 6 个月且具有完整的凝血功能和心脏彩超等相关记录。排除标准：（1）恶性肿瘤、严重心功能不全、严重肝肾功能不全、出血风险分层高危、血小板明显减少或增多（包括使用可能造成血小板计数明显波动药物的患者）、随访过程中有大血管等手术史；（2）瓣膜性心房颤动患者以及合并使用其他明显影响华法林抗凝作用的药物；（3）既往合并肺栓塞或静脉血栓；（4）严重的精神障碍；（5）随访周期不足 6 个月以及相关检查数据不完整；（6）随访期间内换用新型口服抗凝药。所有患者在进行门诊或住院检查凝血四项等相关检查时已签署“临床检查知情同意书”或口头告知服用华法林过程中随访监测 INR 的必要性，并且在患者同意后方开具相关检查。伦理批号：JJSDYRMYY-YXLL-2021-090。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集：本研究保留了既往 SAMe-TT2R2 积分中性别、年龄、合并疾病、合并用药这 4 项参数，并尝试将的种族、吸烟这 2 项参数删除，代替以“PDW 升高”和“LAD 增大”并分别积分为 2 分。根据现有 SAMe-TT2R2 积分中提及的评分项目以及研究目的，通过住院病例、门诊系统、检验系统和电话随访等方法收集所有研究对象的性别、年龄、合并疾病（高血压、糖尿病、冠心病、卒中、心力衰竭、高脂血症）、用药情况、吸烟、随访开始前 PDW、心脏彩超以及随访期间凝血检查中 INR 等一般资料。

1.2.2 相关定义及标准：高脂血症定义为总胆固醇、低密度脂蛋白中的任意一项或者两项升高；吸烟定义为近 2 年内有吸烟史；PDW 升高定义为 ≥ 18.2%（我院 PDW 正常参考范围为 15.5%~18.1%）；LAD 增大定义为 LAD ≥ 36 mm（我院彩超左房径参考范围为 19~35 mm）。

1.2.3 TTR 计算：研究中的 PDW（正常值参考范围为 15.5%~18.1%）以及 LAD（正常值参考范围为 19~35 mm）测量均为随访开始前的数据，在随访周期达到 6 个月以后计算 TTR。由于 2021 版指南以及 2023 版指南中删除了关于 SAMe-TT2R2 积分的内容以及 TTR 的计算方法，故而本研究中对于 TTR 的计算方法和评价界值（65%）根据 2018 版指南进行[2]。TTR 的计算方法为选择随访周期不少于 6 个月的 INR 监测值进行计算，排除最初 6 周的 INR 后，计算剩余随访过程中 INR 达标次数所占百分比；计算过程中根据指南建议将存在以下情况视作 TTR 未达标案例：（1）TTR<65%；（2）6 个月内有 2 次 INR>5.0 或有 1 次 INR>8.0；（3）6 个月内有 2 次 INR<1.5。由于 2018 版指南中对于（2）、（3）描述的情况只是定义为不达标，但并未对其 TTR 计算方法予以详细推荐同时也未指出是否将该部分群体的 TTR 直接定义为 0% 也未具体指出 TTR 计算和评价方案，因此本研究中未纳入符合（2）、（3）条件的病例。

1.2.4 TTR 分组：根据 TTR 评价界值（65%）将 TTR ≥ 65% 定义为达标，即华法林抗凝治疗稳定性为高质量抗凝；将 TTR<65% 定义为未达标，即华法林抗凝治疗稳定性为非高质量抗凝。同时根据上述标准将患者分为两组：TTR 达标组（TTR ≥ 65%，46 例）和 TTR 未达标组（TTR<65%，118 例）。

1.3 统计学方法

采用 EXCEL 2007、SPSS 22.0、Graphpad Prism 等统计学软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用方差分析；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。采用二元 Logistic 回归分析探讨华法林抗凝治疗稳定性 TTR 达标的影响因素；分别绘制 SAMe-TT2R2 积分、改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分评价华法林抗凝治疗稳定性 TTR 达标的受试者工作特征（ROC）曲线。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 725 例随访时间内的患者，其中由于随访周期、资料缺失、合并各类疾病等原因排除 508 例，由于存在“6 个月内有 2 次 INR>5.0 或有 1 次 INR>8.0，6 个月内有 2 次 INR<1.5”情况予以排除 53 例，最终纳入 164 例研究对象。其中男 76 例（46.34%）、女 88 例（53.66%），平均年龄（64.2 ± 13.5）岁；纳入研究的 164 例研究对象在随访期间共计复查 INR 1476 次，且均满足“随访期间每个月至少有 1 次 INR”数据的要求；其中 TTR ≥ 65% 46 例（28.05%），TTR<65% 118 例（71.95%）。

纳入研究的 164 例患者均不存在联合使用胺碘酮、抗真菌类药物、大量食用西兰花、西柚等可能影响华法林抗凝治疗稳定性的因素。由于研究过程纳入的对象中无合并使用明显影响华法林药物作用的情况且无明显外周血管疾病的案例，因此后续统计分析中未纳入该两项危险因素。

2.2 华法林抗凝治疗稳定性影响因素的单因素分析

单因素分析结果显示，两组患者年龄、合并心力衰竭、合并高脂血症、吸烟、PDW 升高、LAD 增大比较，差异有统计学意义（P<0.05），见表 1。

表 1 华法林抗凝治疗稳定性影响因素的单因素分析［例（%）］
Table 1 Univariate analysis of factors affecting the stability of warfarin anticoagulant therapy

参数	TTR 达标组（n=46）	TTR 未达标组（n=118）	χ^2 值	P 值
性别			2.665	0.103
男	26（56.52）	50（42.37）		
女	20（43.48）	68（57.63）		
年龄			66.774	<0.001
<60 岁	38（82.61）	18（15.25）		
≥ 60 岁	8（17.39）	100（84.75）		
合并疾病				
高血压	27（58.70）	68（57.63）	0.016	0.901
糖尿病	15（32.61）	45（38.14）	0.436	0.509
冠心病	20（43.48）	46（38.98）	0.278	0.598
卒中	5（10.87）	11（9.32）	0.000	0.994
心力衰竭	1（2.17）	20（16.95）	6.471	0.011
高脂血症	1（2.17）	71（60.17）	45.202	<0.001
吸烟	43（93.48）	82（69.49）	10.506	<0.001
PDW 升高	1（2.17）	72（61.02）	46.399	<0.001
LAD 增大	0	81（68.64）	62.392	<0.001

注：PDW= 血小板分布宽度，LAD= 左心房内径。

2.3 华法林抗凝治疗稳定性 TTR 达标影响因素的二元 Logistic 回归分析

以华法林抗凝治疗稳定性 TTR 是否达标为因变量（赋值：TTR<65%=0，TTR ≥ 65%=1），以性别（赋值：男 =1，女 =0）、年龄（赋值：<60 岁 =1，≥ 60 岁 =0）、高血压（赋值：是 =1，否 =0）、糖尿病（赋值：是 =1，否 =0）、冠心病（赋值：是 =1，否 =0）、卒中（赋值：是 =1，否 =0）、心力衰竭（赋值：是 =1，否 =0）、高脂血症（赋值：是 =1，否 =0）、吸烟（赋值：是 =1，否 =0）、PDW 升高（赋值：是 =1，否 =0）、LAD 增大（赋值：是 =1，否 =0）为自变量进行二元 Logistic 回归分析，结果显示，年龄、PDW 升高、LAD 增大是华法林抗凝治疗稳定性 TTR 达标的影响因素（P<0.05），见表 2。

表 2 华法林抗凝治疗稳定性 TTR 达标影响因素的二元 Logistic 回归分析
Table 2 Binary Logistic regression analysis on the influencing factors of TTR compliance in warfarin anticoagulant therapy stability

参数	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
男性	-1.008	0.676	2.225	0.136	0.365	0.097~1.372
年龄 <60 岁	-0.126	0.042	8.842	0.003	0.882	0.812~0.958
高血压	1.273	0.736	2.993	0.084	3.573	0.844~15.120
糖尿病	0.118	0.692	0.029	0.864	1.126	0.290~4.372
冠心病	-0.100	0.703	0.020	0.887	0.905	0.228~3.586
卒中	-2.272	1.307	3.021	0.082	0.103	0.008~1.336
心力衰竭	-0.733	1.703	0.185	0.667	0.480	0.017~13.514
高脂血症	-0.214	1.250	0.029	0.864	0.808	0.070~9.357
吸烟	0.316	0.278	1.289	0.256	1.372	0.795~2.368
PDW 升高	-0.814	0.231	12.424	<0.001	0.443	0.282~0.697
LAD 增大	-3.468	1.688	4.221	0.040	0.031	0.001~0.853

2.4 SAMe-TT2R2 积分不同分值组 TTR 和 TTR 达标率情况

SAMe-TT2R2 积分不同分值组 TTR、TTR 达标率比较，差异有统计学意义（P<0.05）；其中积分 4 分组 TTR 高于积分 3 分组，积分 5、6、7 分组 TTR 高于积分 2、3、4 分组，积分 6、7 分组 TTR 高于积分 5 分组，差异均有统计学意义（P<0.05）；积分 4、5、6、7 分组 TTR 达标率高于积分 2、3 分组，积分 6、7 分组 TTR 达标率高于积分 4、5 分组，积分 7 分组 TTR 达标率高于积分 6 分组，差异均有统计学意义（P<0.05），见表 3。

2.5 改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分不同分值组 TTR 和 TTR 达标率情况

改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分不同分值组 TTR、TTR 达标率比较，差异有统计学意义（P<0.05）；其中积分 3 分组 TTR 低于积分 0、1、2 分组，积分 4、5、6、7 分组 TTR 低于积分 0、1、2、3 分组，积分 7 分组 TTR 低于积分 4 分组，差异均有统计学意义（P<0.05）；积分 2 分组 TTR 达标率高于积分 0、1、3、4、5、6、7 分组，积分 0、1、3 分组 TTR 达标率高于积分 4、5、6、7 分组，差异均有统计学意义（P<0.05），见表 4。

2.6 SAMe-TT2R2 积分、改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分对华法林抗凝治疗稳定性 TTR 达标的预测

价值

绘制SAMe-TT2R2积分、改良SAMe-T-PDW2-LAD2积分评价华法林抗凝治疗稳定性TTR达标的ROC曲线，结果显示，SAMe-TT2R2积分评价华法林抗凝治疗稳定性TTR达标的ROC曲线下面积（AUC）为0.803（95%*CI*=0.737~0.868），最佳截断值为5.5分，灵敏度为1，特异度为0.508；改良SAMe-T-PDW2-LAD2积分评价华法林抗凝治疗稳定性TTR达标的AUC为0.814（95%*CI*=0.751~0.877），最佳截断值为2.5分，灵敏度为1，特异度为0.576，见图1。

表3 SAMe-TT2R2积分不同分值组TTR和TTR达标率情况

Table 3 SAMe-TT2R2 integration TTR and TTR compliance rate in different score groups

分组	例数	TTR（%）	TTR达标例数及达标率［例（%）］
积分2分组	4	42.31 ± 3.78	0
积分3分组	17	37.08 ± 7.89	0
积分4分组	31	48.85 ± 13.41[c]	5（16.12）[bc]
积分5分组	52	53.74 ± 12.71[bcd]	9（17.31）[bc]
积分6分组	51	63.98 ± 14.74[bcde]	26（50.98）[bcde]
积分7分组	9	60.89 ± 17.02[bcde]	6（66.67）[bcdef]
F（χ^2）值		13.270	33.281[a]
*P*值		<0.001	<0.001

注：[a]为χ^2值；[b]表示与积分2分组比较$P<0.05$，[c]表示与积分3分组比较$P<0.05$，[d]表示与积分4分组比较$P<0.05$，[e]表示与积分5分组比较$P<0.05$，[f]表示与积分6分组比较$P<0.05$。

表4 改良SAMe-T-PDW2-LAD2积分不同分值组TTR和TTR达标率情况

Table 4 TTR and TTR compliance rate of different score groups in SAMe-T-PDW2-LAD2 integration

分组	例数	TTR（%）	TTR达标例数及达标率［例（%）］
积分0分组	5	63.33 ± 11.06	2（40.00）
积分1分组	19	65.46 ± 6.83	8（42.11）
积分2分组	46	68.19 ± 10.97	29（63.04）[bc]
积分3分组	26	55.55 ± 11.49[bcd]	7（26.92）[bcd]
积分4分组	17	45.91 ± 8.91[bcde]	0[bcde]
积分5分组	30	39.69 ± 9.26[bcde]	0[bcde]
积分6分组	18	39.59 ± 7.98[bcde]	0[bcde]
积分7分组	3	31.53 ± 1.68[bcdef]	0[bcde]
F（χ^2）值		37.047	56.652[a]
*P*值		<0.001	<0.001

注：[a]为χ^2值；[b]表示与积分0分组比较$P<0.05$，[c]表示与积分1分组比较$P<0.05$，[d]表示与积分2分组比较$P<0.05$，[e]表示与积分3分组比较$P<0.05$，[f]表示与积分4分组比较$P<0.05$。

3 讨论

3.1 华法林抗凝治疗稳定性TTR达标的影响因素

目前用于评估TTR的主要方法为SAMe-TT2R2积分体系，该积分中将性别、年龄、合并疾病情况、合并用药情况、吸烟、种族作为相关参数，本研究根据积分内容再次分析了上述参数与TTR的相关性以及TTR达标组（高质量抗凝）与TTR未达标组（非高质量抗凝）之间的异同，研究数据显示合并心力衰竭、合并高脂血症、吸烟三项指标虽然在两组之间的差异具有统计学意义但却并非是TTR达标的影响因素。既往研究也指出吸烟、血脂异常与TTR达标率无关[11-12]。

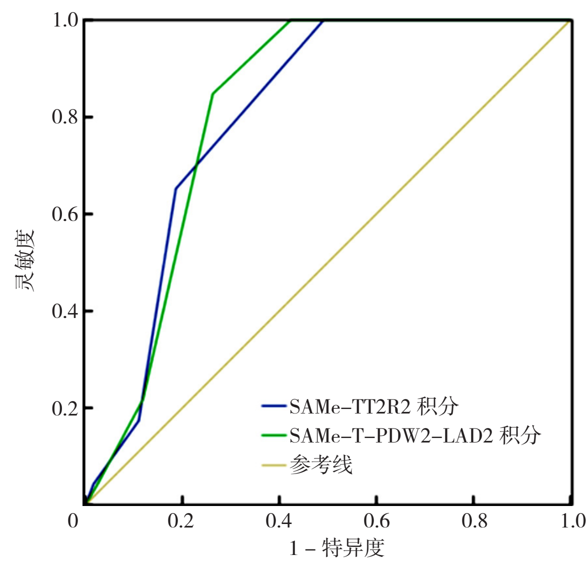


图1 SAMe-TT2R2积分、改良SAMe-T-PDW2-LAD2积分评价华法林抗凝治疗稳定性TTR达标的ROC曲线

Figure 1 SAMe-TT2R2 and SAMe-T-PDW2-LAD2 integral are used to evaluate the ROC curve of TTR

LEE等[13]则指出年龄是心房颤动发生和抗凝效果的独立影响因素，本研究数据同样显示年龄之间的差异在两组之间具有统计学意义，且年龄同样也是TTR达标的影响因素。国内2023版指南中提及更新的CHA2DS2-VASc-60积分中根据亚洲人群和国人的特点也将年龄积分上游化，这些数据均充分显示了年龄对于心房颤动及卒中事件的重要价值，因此本研究在设计改良SAMe-T-PDW2-LAD2积分的时候继续纳入年龄作为观察指标。

SAMe-TT2R2积分中关于种族的积分定义为“非白人即2分”，该内容显然不适合推广运用至国人，如若将该积分中“总分值≥2分的群体具有不达标的TTR”的定义用于国人，则世界范围内的非白人女性群体均至少积分3分，根据现有SAMe-TT2R2积分则会预测该群体使用华法林时均可能不会拥有达标的TTR，这显然是令人质疑和不切实际的评价方法。相关研究数据也显示“种族”不建议作为评判TTR达标预测的观察指标[14-15]。

SAMe-TT2R2积分中对于吸烟的定义为“近2年吸

烟”，这一定义太过宽泛，对于评价时2年内是否长期吸烟、吸烟的数量、是否主动或被动吸烟、吸烟的种类等均未详细定义，一概的定义为“近2年吸烟”过于模糊，不符合当下精准医疗的趋势和内涵；本研究数据显示吸烟并非预测TTR达标的影响因素，国内外相关研究也提出了类似观点[16-17]。基于此本研究团队不建议将“种族”和“吸烟”作为TTR评估的观察指标，这同样显示SAMe-TT2R2积分需要进一步改良和设计。

近期国内刘宇峰等[17]以及国外TAN等[18]的研究均指出LAD可能考虑作为华法林抗凝疗效和病情复发的预测指标，LAD这一参数本身也能够反应左心房的功能状态变化；ABABNEH等[19]的研究指出当LAD增大时，心脏的泵血功能呈现出下降趋势进而对血流动力学和凝血过程造成影响；有研究则指出当LAD过度增大时心房颤动患者行射频消融手术治疗后复发和血栓事件发生的概率可能升高[20-22]；CHANG等[23]的研究数据显示LAD增大时患者使用华法林在随访过程中INR超过推荐强度范围的事件明显增加；同样本研究结果也显示LAD是TTR达标的影响因素；上述数据均显示LAD可能与凝血过程具有良好的相关性。基于此本研究考虑将LAD作为一项新参数用于改良SAMe-T-PDW2-LAD2积分的设计。

而本研究团队既往的研究则显示PDW与短期内心房颤动的复发、TTR达标与否均密切相关，既往研究具有类似结论[24-25]；本研究中的数据也再次验证了PDW与TTR的相关性。由于研究纳入的对象中无明显合并使用影响华法林作用效果相关药物以及合并明显外周血管疾病的情况，因此本研究未对该版块进行深入探讨。

综上，本研究团队保留了既往SAMe-TT2R2积分中性别（S）、年龄（A）、合并疾病（Me）、合并用药（T）这4项参数，并尝试将的种族（R）、吸烟（T）这2项参数删除，代替以“PDW升高”和“LAD增大”，以期设计一种新型的、能够适用于其他中种族人群、评估效果良好的改良SAMe-T-PDW2-LAD2积分。

3.2 现有SAMe-TT2R2积分和TTR计算方法的局限性

除去上述提到的SAMe-TT2R2积分中关于“吸烟”和“种族”的不合理之外，该积分和现有的TTR计算方法本身也存在一定范围和程度的实用性，但却难以推广运用到非白人种群以及更多的临床实践和评价管理当中。对于“合并疾病”以及“合并用药”这2项参数，本研究团队认为同样缺乏“精准的定义”，不同合并使用药物和不同合并疾病各自之间的组合是否均可以作为“等同情况”进行“积分1分”不得而知，需要更多的数据和亚组分析加以补充说明[26-27]。同时该积分若用于国人则至少均“积分2分”，显然对于一项积分的运用而言缺乏“连续性”，在此前提下“0分”和“1分”的价值则完全得不到体现。而现有的关于TTR的计算方法为“双6定义法”，即2018版指南中提到的“去除前6周INR数据、计算TTR时的随访周期不少于6个月”，根据现有要求则无法计算“前6个月”的TTR情况，缺乏有效的评价方法和指标会导致随访管理的“空白期”，同时会极大的影响患者的依从性，有研究就TTR的计算方法也提出过异议[27-29]。无论是TTR计算方法拟或是SAMe-TT2R2积分的运用都不能反映真实世界中华法林的抗凝效益情况，这是亟待解决的一项临床课题且建议进行改良；同时呼吁更多相关领域的学者能够通过云数据和大数据平台进行资源共享，从循证医学的角度探索出更具有普适意义的TTR计算方法和改良版的评价方案。

3.3 改良SAMe-T-PDW2-LAD2积分用于TTR评估的新探索

本研究结合现有积分的项目和近期国内外学者的研究将PDW、LAD作为新型参数纳入TTR的管理中，数据显示二者均是TTR达标的影响因素；而改良SAMe-T-PDW2-LAD2积分的积分数值分布也显示存在对应的“0分”和“1分”等情况，改良版积分无疑弥补了现有SAMe-TT2R2积分“缺乏连续性”的缺点。同样当以“积分越高对应的TTR可能越低”作为状态变量时，改良SAMe-T-PDW2-LAD2积分较之于SAMe-TT2R2积分更加的符合该积分设计的原始初衷[18，30]；但由于数据仍然相对较少且为单中心的研究，积分分值与TTR是否存在较为明显的线性关系仍然不能下定结论，这也是后续的研究方向。

本研究显示当改良SAMe-T-PDW2-LAD2积分为0~2分时，3个亚组的TTR之间的差异不具有统计学意义，是否可将积分的诊断界值设定为2分还值得深入探讨。诊断性价值的预测实验也显示改良SAMe-T-PDW2-LAD2积分的应用具有更好的临床价值，而作为PDW、LAD数据来源的血常规和心脏彩超也是心房颤动患者随访检查中必不可少的项目，数据来源相对简单且有着更好的患方认知度，这些均有利于促进医患双方对于疾病的共同参与及管理，对于社会医学的发展也起到了一定的促进作用[30]。SAMe-TT2R2积分在真实世界TTR的管理中并非呈现出2018版指南中提到的随着积分越高对应的TTR可能越低，甚至呈现出完全相反的预测趋势。两组积分不同分值情况下与对应TTR之间的变化趋势也是团队后续拟进一步开展的研究方向。由于现实临床管理中ChA2DS2-VASc评分为1分的男性和2分的女性是否抗凝暂无统一标准和定论，这可能也是导致本研究中是否使用华法林抗凝治疗的重要影响因素，而该因素也直接影响了本研究中部分数据趋势和图型的展示。SAMe-TT2R2积分与改良SAMe-T-

PDW2-LAD2 积分的主要区别在于“分值的连续性”以及“适用范围”不同，现有 SAMe-TT2R2 积分一定程度上能够反映出华法林给患者带来的出血风险且其与 HASBLED 积分中的部分条目一致，但其局限性在于“部分条目定义过于宽泛且不适用于国人”；本研究预测诊断部分的数据显示改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分具有更大的曲线下面积且特异度高于现有 SAMe-TT2R2 积分，提示改良积分可能具有更好的针对性和适用性。因此改良 SAMe-T-PDW2-LAD2 积分无论是从临床管理还是社会学应用的角度而言均有着较大的潜力，而基于老积分设计改良版本的积分体系也是医学发展过程中创新思维的重要体现，该积分值得更多的临床数据加以明确并深入剖析后进一步推广使用。

4 小结

本研究对现有评估 TTR 运用较为广泛的 SAMe-TT2R2 积分进行了深入剖析，发现该积分体系中“非白人”“吸烟”等定义过于宽泛，不符合当下“精准医疗”的要求；笔者团队结合既往研究将 PDW、LAD 这两项与 TTR 管理关系密切的参数创新性的纳入现有积分并加以改良设计出一种新型的 TTR 评价积分体系 --SAMe-T-PDW2-LAD2 积分。研究数据表明该改良积分体系能够更好的适用于临床管理，该积分的应用有助于华法林抗凝管理和达标效益的提升，值得临床进一步探究和推广运用。

作者贡献：周启保、罗潇提出主要研究目标，负责研究的构思与设计，研究的实施，撰写论文；陈玲、何华斌、袁明清进行数据的收集与整理，统计学处理，图、表的绘制与展示；周启保、罗潇进行论文的修订；罗潇负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

罗潇：https://orcid.org/0000-0003-0112-9802

参考文献

[1] 郭豫涛，王玉堂，单兆亮，等. 中国老年心房颤动优化抗凝管理注册研究一年结果[J]. 中华心律失常学杂志，2020，24(4)：351-356. DOI：10.3760/cma.j.cn.113859-20200702-00165.

[2] 黄从新，张澍，黄德嘉，等. 心房颤动：目前的认识和治疗的建议 -2018[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志，2018，32(4)：315-368. DOI：10.13333/j.cnki.cjcpe.2018.04.001.

[3] HUANG C X，ZHANG S，HUANG D J，et al. Atrial fibrillation：current understanding and suggestions for treatment-2018 [J]. Chinese Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology，2018，32 (4)：315-368. DOI：10.13333/j.cnki.cjcpe.2018.04.001.

[4] 中华医学会心电生理和起搏分会，中国医师协会心律学专业委员会，中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动：目前的认识和治疗建议（2021）[J]. 中华心律失常学杂 志，2022，26（1）：15-88. DOI：10.3760/cma.j.cn113859-20211224-00264.

[5] INCOMENOY S，SAOKAEW S，POONCHUAY N. SAMe-TT2R2 to predict clinical outcomes and time in therapeutic range in patients on vitamin K antagonists：a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Pharmacother，2024，58（2）：126-139. DOI：10.1177/10600280231166643.

[6] 罗潇，陈玲. 持续性心房颤动患者使用华法林抗凝治疗稳定性影响因素的临床研究 [J]. 临床心血管病杂志，2022，38（1）：44-48. DOI：10.13201/j.issn.1001-1439.2022.01.009.

[7] JURIN I，HADŽIBEGOVIĆ I，DURLEN I，et al. Left atrium size and red cell distribution width predict atrial fibrillation progression from paroxysmal or persistent to permanent [J]. Acta Clin Belg，2020，75（3）：205-211. DOI：10.1080/17843286.2019.1599173.

[8] MENICHELLI D，SCIACQUA A，CANGEMI R，et al. Atrial fibrillation pattern，left atrial diameter and risk of cardiovascular events and mortality. A prospective multicenter cohort study [J]. Int J Clin Pract，2021，75（3）：e13771. DOI：10.1111/ijcp.13771.

[9] 罗潇，陈艳梅，陈玲，等. 血小板分布宽度与持续性心房颤动患者华法林抗凝治疗稳定性的相关性 [J]. 中国医师杂志，2022，24（8）：1188-1192. DOI：10.3760/cma.j.cn431274-20211111-01178.

[10] HAFTMANN R J，PINEDA E M，HALL B A，et al. Comparison of time within therapeutic range using anti-factor xa versus activated partial thromboplastin time monitoring of unfractionated heparin in children [J]. J Pediatr Pharmacol Ther，2023，28（3）：228-234. DOI：10.5863/1551-6776-28.3.228.

[11] LIN G L，DAI C Z，XU K Z，et al. Predictive value of red blood cell distribution width and atrial diameter in paroxysmal atrial fibrillation：a cross-sectional study [J]. Med Sci Monit，2022，28：e937802. DOI：10.12659/MSM.937802.

[12] METHAVIGUL K，YINDEENGAM A，KRITTAYAPHONG R. Efficacy and safety outcomes of patients with atrial fibrillation compared between warfarin and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants based on SAMe-TT2R2 score [J]. BMC Cardiovasc Disord，2023，23（1）：43. DOI：10.1186/s12872-023-03053-w.

[13] LEE J J，HA A C T，DORIAN P，et al. Meta-analysis of safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus warfarin according to time in therapeutic range in atrial fibrillation [J]. Am J Cardiol，2021，140：62-68. DOI：10.1016/j.amjcard.2020.10.064.

[14] HEITMANN K A，LØCHEN M L，STYLIDIS M，et al. Associations between physical activity，left atrial size and incident atrial fibrillation：the Tromsø Study 1994-2016 [J]. Open Heart，2022，9（1）：e001823. DOI：10.1136/openhrt-2021-001823.

[15] LERTSANGUANSINCHAI P，HUNTRAKUL A，RUNGPRADUBVONG V，et al. Factors predicting poor anticoagulant control on warfarin in a Thai population with non-valvular atrial fibrillation（NVAF）：the ACAChE score [J]. Int J Arrhythmia，2021，22（1）：9. DOI：10.1186/s42444-021-00038-8.

[16] DUZEN I V，OGUZ E，CEKICI Y，et al. Effect of new oral anticoagulants on platelet indices in non-valvular atrial fibrillation

patients [J] . Herz，2021，46（1）：76-81. DOI：10.1007/s00059-019-04842-w.

[17] 刘宇峰，麦一峰 . SAMe-TT2R2 评分应用的研究进展 [J] . 现代实用医学，2022，34（7）：975-977. DOI：10.3969/j.issn.1671-0800.2022.07.056.

[18] TAN B Y Q，HO J S Y，SIA C H，et al. Left atrial volume index predicts new-onset atrial fibrillation and stroke recurrence in patients with embolic stroke of undetermined source [J] . Cerebrovasc Dis，2020，49（3）：285-291. DOI：10.1159/000508211.

[19] ABABNEH M，NASSER S A，RABABA'H A，et al. Warfarin adherence and anticoagulation control in atrial fibrillation patients：a systematic review[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2021，25(24): 7926-7933. DOI：10.26355/eurrev_202112_27642.

[20] DUYTSCHAEVER M，POTTER T D，GRIMALDI M，et al. Paroxysmal atrial fibrillation ablation using a novel variable-loop biphasic pulsed field ablation catheter integrated with a 3-dimensional mapping system：1-year outcomes of the multicenter inspIRE study [J] . Circ Arrhythm Electrophysiol，2023，16（3）：e011780. DOI：10.1161/CIRCEP.122.011780.

[21] MUELLER J，NENTWICH K，ENE E，et al. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation-50?W or 90?W? [J] . J Cardiovasc Electrophysiol，2022，33（12）：2504-2513. DOI：10.1111/jce.15681.

[22] MÜLLER J，NENTWICH K，BERKOVITZ A，et al. Efficacy and safety of high-power short duration atrial fibrillation ablation in elderly patients [J] . J Cardiovasc Electrophysiol，2022，33（7）：1425-1434. DOI：10.1111/jce.15504.

[23] CHANG C，PAN W X，WANG Y Q，et al. A predictive study of multivariate factors affecting goal attainment of INR after anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation [J] . Ann Palliat Med，2021，10（4）：4532-4538. DOI：10.21037/apm-21-549.

[24] BARRIOS V，ESCOBAR C，PRIETO L，et al. A new index to predict quality of anticoagulation control in patients on vitamin K antagonists：the DAFNE score [J] . Future Cardiol，2021，17（4）：685-692. DOI：10.2217/fca-2020-0122.

[25] 杨诗琪，王丽，李岳明，等 . SAMe-TT2R2 评分在非瓣膜性房颤患者抗凝疗效中的评估 [J] . 广州医药，2020，51（2）：31-35. DOI：10.3969/j.issn.1000-8535.2020.02.007.

[26] ZHAO J Q，ZHOU D C，CHEN M，et al. CHA2DS2-VASc and SAMe-TT2R2 scores as predictors of recurrence for nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists after radiofrequency catheter ablation [J] . J Cardiovasc Med，2020，21（3）：200-208. DOI：10.2459/JCM.0000000000000930.

[27] 罗潇，陈艳梅，黄青霞，等 . 关于指南推荐华法林抗凝治疗稳定性计算方法中“双 6 定义”的探索与再思考 [J] . 中国全科医学，2022，25（17）：2055-2060. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0066.

[28] KRITTAYAPHONG R，WINIJKUL A，PIRAPATDIT A，et al. SAMe-TT2R2 score for prediction of suboptimal time in therapeutic range in a Thai population with atrial fibrillation [J] . Singapore Med J，2020，61（12）：641-646. DOI：10.11622/smedj.2019143.

[29] 邢昕，毛电波 . 华法林基因多态性检测指导用药对房颤患者 INR、TTR 值的影响 [J] . 医学临床研究，2023，40（2）：216-219.

[30] LYU Q S，LIU B，HUANG C，et al. The association between platelet distribution width and stroke in atrial fibrillation patients [J] . Ann Clin Lab Sci，2019，49（1）：143-147.

（收稿日期：2023-11-17；修回日期：2024-04-10）

（本文编辑：康艳辉）